



Revista de Biologia e Ciências da Terra

ISSN: 1519-5228

revbiocieter@yahoo.com.br

Universidade Estadual da Paraíba

Brasil

Lopes, Aline A.; Oliveira, Andreza M.; Prado, Camila B. C.
Principais genes que participam da formação de tumores
Revista de Biologia e Ciências da Terra, vol. 2, núm. 2, segundo semestre, 2002, p. 0
Universidade Estadual da Paraíba
Paraíba, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=50020202>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica
Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Principais genes que participam da formação de tumores

Aline A. Lopes , Andreza M.Oliveira ; Camila B. C.Prado

RESUMO

Anti-oncogenes e os oncogenes, genes que participam da formação de tumores. Os anti-oncogenes ou genes supressores de tumores são recessivos, isto é, o efeito cancerígeno só aparece quando eles estão ausentes ou são defeituosos nos dois cromossomos do genoma, ao contrário os oncogenes são dominantes, e esses codificam proteínas e promovem a multiplicação desordenada das células, que se convertem em malignas. Basta uma cópia do oncogene no genoma para causar a transformação da célula normal em célula cancerosa. Os principais segmentos de DNA que participam do aparecimento de tumores são os anti-oncogenes e os oncogenes, sendo que os primeiros codificam proteínas que mantêm as células G-zero e, portanto, fora do ciclo celular. Como exemplo podemos citar o gene RD, o p53, p16, BRCA1, BRCA2, APC e VHL. Os oncogenes são derivados de genes normais denominados proto-oncogene, que leva a célula a perder o controle sobre o ciclo mitótico, dividindo-se continuamente. Dentre os oncogenes, uns dos mais estudados é o oncogene ras, com suas variantes H-ras, K-ras e N-ras. Portanto são vários os fatores que levam o indivíduo a contrair um câncer, e o diagnóstico prévio da doença e erradicação deve ser feita logo no começo, viabilizando salvar a vida do doente.

Palavras- chave: Oncogenes; anti-oncogenes; câncer; genes supressores.

ABSTRACT

Anti-oncogens and oncogens, gens that participate of the formation of tumors. Anti-oncogens or gens suppressors of tumors is recessivos, that is, the cancer effect only appears when they are absent or are defective in the two chromosomes of the genoma, in contrast oncogens is dominant, and these codify proteins and promote the multiplication disordered of the cells, that if convert into malignant. A copy of oncogen in the genoma to cause the transformation of the normal cell in cancerous cell is enough. The main segments of DNA that participate of the appearance of tumors are anti-oncogens and oncogens, being that the first ones codify proteins that keep the G-zero cells and, therefore, is of the cellular cycle. As example we can cite gene RD, p53, p16, BRCA1, BRCA2, APC and VHL. Oncogens is derived from normal gens called proto-oncogen, that it takes the cell to lose the control on the mitótico cycle, dividing itself continuously. Amongst oncogens, ones of the most studied ras is oncogen, with its variants H-ras, K-ras and N-ras. Therefore the factors are several that take the individual to contract a cancer, and the previous diagnosis of the illness and eradication must soon be made in the start, making possible to save the life of the sick person.

Key words: Oncogenes; anti-oncogenes; cancer; gens supresors.

1 - INTRODUÇÃO

No organismo normal o ciclo de proliferação celular é rigorosamente controlado para que as células constituam comunidades organizadas. No entanto, as células cancerígenas não se submetem a esse esquema de cooperação, são células com o DNA danificado e que, por isso, escapam dos mecanismos de controle do ciclo celular. O “câncer” surge de uma única célula que sofreu mutação, multiplicou-se por mitoses e suas descendentes foram acumulando outras mutações até darem origem a uma célula cancerosa, portanto a incidência destes tumores se caracteriza pela proliferação celular anormal, cuja denominação correta é neoplasia.

Geralmente, existem dois tipos de tumores, os malignos e os benignos, sendo que só o primeiro é considerado câncer, esta denominação ocorre pelo fato que nos tumores benignos as células permanecem localizadas onde se originou o tumor, não contaminando outros tecidos. No tumor maligno as células vão sofrendo divisões e invadindo todos os tecidos do corpo, causando a metástase. (BRUCE & BRAY).

Os genes que participam da formação de tumores são, principalmente, os que nas células normais estão envolvidos com o controle do ciclo celular, reparação do DNA danificado e apoptose. São os genes supressores de tumores os anti-oncogenes e os oncogenes. Os primeiros são recessivos, isto é, o efeito cancerígeno só aparece quando eles estão ausentes ou são defeituosos nos dois cromossomos do genoma. Os oncogenes codificam proteínas que promovem a perda do controle sobre o ciclo mitótico e levam as células a se tornarem cancerosas, esses genes resultam de mutações somáticas, e são dominantes. O câncer, basicamente, é uma doença do DNA. (JUNQUEIRA & CANEIRO).

Deste modo buscamos neste estudo maiores conhecimentos, sobre os genes que atuam na formação de células cancerosas.

2 - DISCUSSÃO

Numerosos estudos já demonstraram que as anomalias cromossômicas encontradas em neoplasias são consistentes e não ocorrem ao acaso. A observação de defeitos cromossômicos recorrentes em cânceres humanos (Figura 1 e 2) baseia a idéia de que os arranjos cromossômicos desempenham um papel marcante na carcinogênese. Essas anomalias cromossômicas estruturais costumam ocorrer envolvendo um número específico de bandas cromossômicas, onde vários oncogenes já foram localizados. Nestas bandas ou perto delas, foram identificados locais frágeis ou hipersensíveis, onde os agentes carcinogênicos poderiam atuar, determinando quebras ou rearranjos cromossômicos. Se essas mutações determinarem vantagens proliferativas em uma determinada célula, ocorre uma proliferação desta. Nas divisões celulares subseqüentes, defeitos cromossômicos secundários serão selecionados, se representarem mudanças vantajosas para a sobrevivência celular. O processo continua como um círculo vicioso, levando ao desenvolvimento de diversos clones em um mesmo tumor, cada um com características genéticas e funcionais diferentes, garantindo o crescimento tumoral, a infiltração de tecidos adjacentes e a capacidade de enviar metástases à distância.

Apesar de agirem inicialmente de forma distinta, todos os agentes oncogênicos têm a mesma via final: transformação de proto-oncogenes em oncogenes e/ou inibição de anti-oncogenes



Figura 1: célula cancerígena.

Fonte: <http://www.dietanet.hpg.ig.com.br/ncancer.htm>

Os proto- oncogenes (quadro 1) são gens relacionados com o crescimento, diferenciação e proliferação celular normais. Codificam fatores de crescimento, receptores de membrana e proteínas de ligação do DNA.

Os oncogenes (quadro 1) são proto-oncogenes ativados. Sua ativação é desencadeada através de alterações genéticas:

- Translocações e inversões - permitem que um proto-oncogene seja inserido próximo ou fusionado a um gen freqüentemente transcrito, levando a sua expressão aumentada e/ou produção de proteínas aberrantes.
- Deleções - têm importância oncogênica quando envolvem gens supressores do crescimento celular
- Amplificações - levam à expressão exacerbada de proteínas estruturalmente preservadas
- Mutações puntiformes - causam produção de proteínas estruturais e funcionalmente aberrantes
- Inserção de DNA viral - inserem oncogenes virais no genoma humano. O produto de tais oncogenes pode estimular ou inibir proto-oncogenes e anti-oncogenes.

Os mecanismos de ação dos oncogenes não estão totalmente elucidados. Alguns oncogenes produzem oncoproteínas, como a bcl-2, IE84 (Citomegalovírus), SV40-T (vírus SV40), E6 (HPV), EBNA-5 (EBV) e HBx (vírus da hepatite B), que se ligam fortemente e inibem as proteínas codificadas por gens supressores do crescimento celular ou indutores da apoptose, como o p53 e o Rb. Com isso, levam à ausência de repressão da divisão ou inibição da morte celular por apoptose, logo, à "imortalidade" celular. Outros oncogenes agem levando à produção excessiva de receptores de membrana para fatores de crescimento, como o c-erb-B-2 (para um homólogo do fator de crescimento epidérmico) e

o ret (fator ligante desconhecido). Uma terceira via é a produção autócrina de fatores de crescimento, que é observada, por exemplo, na multiplicação e ativação dos proto-oncogenes c-fos e c-sys pelo produto do oncogene viral tax (HTLV-1). Outras formas de promoção do crescimento neoplásico são a ativação de proto-oncogenes que estimulam a entrada da célula em mitose (ex. c-myc) e a produção de proteínas que simulam a ação dos transdutores de sinal dos receptores de membrana para fatores de crescimento (ex. c-ras e c-abl).

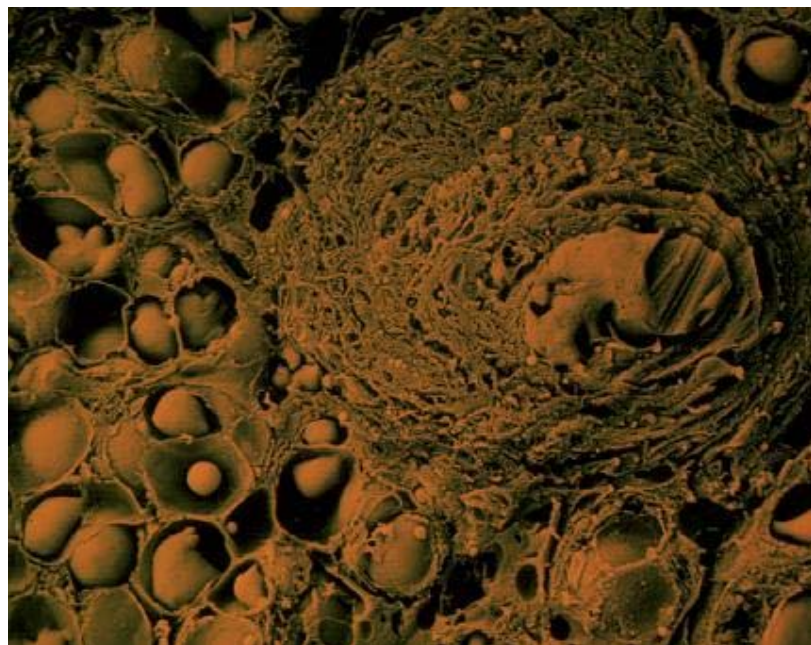
Os anti-oncogenes (quadro 2) são gens inibidores da proliferação celular normal, logo, também do crescimento tumoral. Eles agem de diversas formas:

- Interação com a matriz extracelular - O anti-oncogene DCC produz uma proteína transmembranar que interage com componentes da matriz extracelular, sendo responsável pela sinalização da inibição do crescimento por contato entre as células, perdida nas neoplasias.
- Regulação da transdução – O anti-oncogene NF-1 age inativando a proteína do proto-oncogene ras. Esta proteína é um transdutor, que tem como função levar ao núcleo a informação de que a célula está sendo estimulada por fatores de crescimento ligados aos receptores de membrana. Em casos de inativação do NF-1 por mutação ou deleção, o sinal transdutor não será inibido, gerando estímulo contínuo para a célula entrar em mitose.
- Regulação da transcrição do DNA - Os anti-oncogenes Rb e p53 são o protótipo deste grupo. O gen Rb foi o primeiro anti-oncogene a ser descoberto, durante estudos do retinoblastoma, neoplasia maligna da retina. Ele atua impedindo a célula de sair dos estágios G₀/G₁ e entrar na fase S do ciclo celular. Quando a célula sofre estímulos mitogênicos, a proteína codificada pelo gen Rb é inativada, permitindo a progressão do ciclo proliferativo, porém antes da formação das células-filhas, esta volta a sua forma ativa, impedindo que o ciclo continue indefinidamente. Quando este gen é inativado (por ex. pelos vírus HPV e SV40) não há esse bloqueio e a célula atinge a sua "imortalização".

O p53 é um dos gens responsáveis pela integridade do genoma. É ativado pelo surgimento de DNA alterado, através de mecanismos ainda não totalmente esclarecidos. Sua ativação produz uma proteína que estimula a síntese de outras proteínas, que vão atuar inibindo a replicação celular através da ligação com o antígeno de proliferação nuclear (PCNA) e estimulando as enzimas de reparo do DNA. Caso o reparo do DNA seja completo, o p53 é inativado e a célula retorna ao estado normal. Caso não haja reparo satisfatório, a célula permanece impedida de replicar e é induzida à apoptose. A apoptose é um tipo de morte celular, desencadeada, entre outros estímulos, por mutações potencialmente lesivas. Deve-se chamar a atenção de que os agentes quimioterápicos e a radioterapia agem sobre as células em mitose, causando graves erros em seu DNA e induzindo a apoptose. Isto leva a duas conclusões: (1) essas formas de tratamento não vão ter efeito satisfatório em tumores com grandes quantidades de células com o p53 inativo por não conseguirem induzir a apoptose e (2) em neoplasias sensíveis vai haver seleção de clones com p53 deficiente, possivelmente levando à recaída do tumor com características mais agressivas e menos responsiva ao tratamento. Outra forma de atuação do p53 é no envelhecimento celular. Durante este processo, as células vão

reduzindo gradativamente a produção de mdm2, um inibidor fisiológico do p53. Com isso, células senescentes e diferenciadas continuam sua existência, mas perdem a capacidade de se multiplicar, protegendo o organismo contra tumores.

Sabe-se que existe uma relação entre câncer e hereditariedade. Muitas neoplasias malignas têm incidência aumentada dentro de uma mesma família, sugerindo algum padrão de herança genética, como por exemplo o retinoblastoma, o carcinoma de mama, a síndrome de Li Fraumeni (doença autossômica dominante que predispõe a múltiplas formas de câncer, incluindo mama, sarcomas de partes moles, tumor cerebral, osteossarcoma, leucemia e carcinoma de supra-renal) e a síndrome de neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2 (NEM 2 – carcinoma medular de tireóide e feocromocitoma, associados a neuromas de mucosa ou hiperplasia das paratireóides). Nesses casos os tumores costumam aparecer em indivíduos mais jovens que nos tumores esporádicos (sem relação familiar) e se devem a transmissão de um proto-oncogene ou anti-oncogene mutante por um dos pais. No retinoblastoma há herança de um alelo inativo do anti-oncogene Rb. Na síndrome de Li Fraumeni ocorre o mesmo com o anti-oncogene p53. Na NEM 2 está envolvido o oncogene ret e, no câncer de mama, os gens BRCA 1 e 2. Nenhuma mutação isolada é oncogênica, mas a existência de mutações congênitas é o primeiro passo para o aparecimento de outras adicionais, antecipando o surgimento de neoplasias nesses indivíduos.



Manfred Kage/Oxford Scientific Films

Figura 2: Células anômalas e câncer

Microsoft ® Encarta ® Encyclopedia 2002. © 1993-2001 Microsoft Corporation.

As células cancerosas são muito diferentes daquelas do tecido do qual procedem. O tumor desta figura, um teratoma de ovário, não guarda nenhuma semelhança com o tecido normal do ovário. Os tumores desse tipo podem converter-se em cistos, que contêm osso, pêlo ou tecido cutâneo.

Quadro 1. Principais proto-oncogenes, seus produtos, via de ativação e neoplasias humanas associadas. Adaptado de ROBBINS, S.L. et al. Pathologic basis of disease. 5ª ed. Philadelphia, WB Saunders Co., 1994, p260.

Proto-oncogene	Síntese / Ação	Mecanismo	Neoplasias humanas associadas
Sis	Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)	Expressão aumentada	Astrocitoma e osteossarcoma
Hst1	Fator de crescimento fibroblástico (FGF)	Expressão aumentada	Câncer de estômago
erb-B1	Receptor para fator de crescimento epidérmico	Expressão aumentada	Carcinoma de células escamosas do pulmão
erb-B2	Receptor para fator de crescimento epidérmico	Amplificação	Cânceres de mama, ovário, estômago e pulmão
erb-B3	Receptor para fator de crescimento epidérmico	Expressão aumentada	Câncer de mama
Fms	Receptor para fator de estimulação de colônias (CSF)	Mutação puntiforme	Leucemia
Ras	Transdutores de sinal	Mutação puntiforme	Diversos, incluindo pulmão, cólon, pâncreas e leucemias
Abl	Transdutores de sinal	Translocação	Leucemia mielóide crônica, leucemia linfoblástica aguda
Myc	Ativação da transcrição	Translocação	Linfoma de Burkitt
N-myc	Ativação da transcrição	Amplificação	Neuroblastoma e carcinoma de pequenas células do pulmão
L-myc	Ativação da transcrição	Amplificação	Carcinoma de pequenas células do pulmão

Quadro 2. Principais anti-oncogenes e neoplasias humanas associadas de forma esporádica e familiar. Adaptado de ROBBINS, S.L. et al. Pathologic basis of disease. 5ª ed. Philadelphia, WB Saunders Co., 1994, p268.

Anti-oncogene	Neoplasias associadas com mutações somáticas	Neoplasias associadas com mutações herdadas
Rb	Retinoblastoma, osteossarcoma, carcinomas de mama, próstata, bexiga e pulmão	Retinoblastoma e osteossarcoma
p53	A maioria dos cânceres humanos	Síndrome de Li Fraumeni, carcinomas de mama e córtex supra-renal, sarcomas, leucemias e tumores cerebrais
APC	Carcinomas do cólon, estômago e pâncreas	Polipose colônica familiar, carcinoma de cólon
WT-1	Tumor de Wilms	Tumor de Wilms
DCC	Carcinomas do cólon e estômago	Desconhecido
NF-1	Schwannomas	Neurofibromatose tipo 1, tumores neurais
NF-2	Schwannomas e meningeomas	Neurofibromatose tipo 2, schwannoma central e meningeomas
VHL	Desconhecido	Doença de Von Hippel-Lindau, carcinoma de células renais, hemangioblastomas cerebelar e retiniano, angiomas e cistos em múltiplos órgãos

3 - CONCLUSÃO

Através deste trabalho pôde-se adquirir maiores informações sobre os genes que atuam na formação de células cancerosas.

4 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COSTA, M.J. et al. C-erb-B-2 oncoprotein overexpression in uterine cervix carcinoma with glandular differentiation. Am J Clin Pathol 104 (6): p. 634—641.1995.
JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Biologia celular e molecular**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 7ª ed. 2000. 339p.
SALZANO, F. M. **Genética e ambiente**. Fonte:
http://www.google.com.br/search?q=antioncogenes&ie=UTF-8&oe=UTF-8&hl=pt&btnG=Pesquisa+Google&lr=lang_pt. Acesso em: 09/12/2002.